



Appel pour un encadrement plus strict des probiotiques

C'est un fait, dans la prise en charge diététique et thérapeutique de certains troubles gastro-intestinaux, les professionnels de santé font de plus en plus appel à des produits qui agissent sur le microbiote intestinal de leurs patients. En réponse à cette tendance, on observe depuis quelques années un foisonnement d'études cliniques et de publications sur ce type de produits, dont il est utile et urgent de souligner les limites.

En effet, les probiotiques ne sont soumis à ce jour à aucune nomenclature normée qui autoriserait la communauté scientifique et les patients à y voir enfin plus clair. Etiquetés et commercialisés sous différentes nomenclatures mêlant le genre, l'espèce, les souches de bactéries et le nom de marque, leur identification relève du jeu de piste. Comment être alors certain que la formulation testée et le probiotique commercialisé sont un même et unique produit ?

Pourtant l'industrie du médicament et des produits biologiques a résolu le problème depuis fort longtemps. Lorsqu'il est développé, un nouveau principe actif se voit rapidement attribuer un nom générique. Une fois commercialisé, le produit conserve son nom générique associé à son nom de marque. Et lorsque la licence du produit expire et tombe dans le domaine générique, d'autres acteurs du marché peuvent à leur tour récupérer le principe actif et son nom générique, le commercialiser sous leur propre marque, se prévaloir des études cliniques dont il a fait l'objet, tout cela sans restrictions commerciales.

Que se passe-t-il pour les probiotiques ? Faute d'un tel dispositif, on observe souvent une discontinuité entre le nom commercial du produit et celui sous lequel il a été testé. Plus encore, le processus d'appellation du produit est laissé à la main de fabricants plus soucieux d'intérêts commerciaux que de cohérence scientifique. Pour couronner le tout, l'enregistrement du nom de marque renforce le pouvoir du détenteur de la marque qui peut interdire à d'autres de mentionner le nom de la marque sans son autorisation, y compris pour dénoncer d'éventuelles mauvaises pratiques.

Le cas du probiotique VSL#3 est la parfaite illustration de ce dysfonctionnement. Jusqu'à 2016, trois sociétés pharmaceutiques commercialisent ce produit parmi les plus testés du marché, objet de recommandations internationales (pour la pochte et la RCH) et reconnu par des sociétés savantes américaines et européennes. Ces sociétés pharmaceutiques perdent alors la propriété de la formulation originale, restituée à son inventeur, le Pr Claudio de Simone. Elles décident de mettre sur le marché une contrefaçon de la formulation originale et de continuer à vendre ce nouveau produit sous le nom de VSL#3, qui est le nom sous lequel le produit a été testé à l'origine. L'absence d'une réglementation stricte de la FDA ainsi que les lois de protection des marques déposées rendent possible cette manœuvre, en dépit de preuves démontrant que cette nouvelle formulation non testée est quantitativement et qualitativement différente de la formulation d'origine.

Au terme d'un procès devant jury aux Etats-Unis, ces 3 sociétés distributrices du VSL#3 ont été condamnées le 20 novembre 2018 à 18 M\$, pour publicité mensongère. Elles ont de fait utilisé les études réalisées sur la formulation originale pour vendre un produit non testé. Entretemps, de nouvelles données cliniques ont démontré que comparé au produit original, le nouveau mélange se comporte différemment tant du point de vue de la sécurité que de l'efficacité. De plus, ce produit qui revendique les 8 souches du produit original, n'en contient que 7 en réalité.

La Cour Fédérale du Maryland a récemment fait éclater la vérité aux Etats-Unis tout comme la cour de Hambourg en Allemagne, qui dès janvier 2018 avait confirmé, sur la base de données cliniques, les différences fonctionnelles entre les deux produits. Mais le cas le plus exemplaire est celui du Canada où les probiotiques bénéficient du statut de « Produit naturel de santé » et sont soumis à un processus d'approbation sévère. C'est ainsi que faisant jouer le principe de précaution, les autorités canadiennes ont annulé purement et simplement la licence du VSL#3, qui a été retiré du marché, dès le 15 novembre dernier, sans qu'aucune décision légale ne soit nécessaire.

Les Etats-Unis mais également l'Europe gagneraient à s'inspirer du modèle canadien que l'on pourrait améliorer en étendant aux probiotiques le principe d'attribution d'un nom générique public indépendant du nom de marque, sous lequel le produit serait testé. Avec un dispositif de ce type, l'affaire VSL#3 n'aurait pas existé.



A l'heure où les bénéfices thérapeutiques de ce type de produits sont reconnus et utilisés dans différentes affections gastro-intestinales, où certains probiotiques font l'objet de recommandations internationales, il devient urgent de protéger les patients et d'éclairer les professionnels de santé en révisant le statut des probiotiques et leur réglementation. Des réglementations élaborées pour l'alimentaire ne sont pas adaptées à des produits aussi complexes que les probiotiques, surtout lorsqu'ils sont utilisés dans le cadre d'un traitement diététique. C'est d'autant plus vrai que le procédé de fabrication est un élément clé de la stabilité du produit en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité.

Autant d'éléments qui expliquent la voix montante de la communauté scientifique en faveur d'un encadrement strict d'un marché qui voit émerger chaque jour de nouveaux produits. Ne rien faire aujourd'hui, c'est prendre le risque de nuire et de détourner ainsi les professionnels de santé d'un allié thérapeutique de choix qui soulage de nombreux patients.

Références

1. World Gastroenterology Organisation. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Probiotics and Prebiotics. 2017.
2. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(6):649-70.
3. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohn's Colitis*. 2017.
4. de Simone C. The unregulated probiotic market. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018.
5. Kolacek S, Hojsak I, Canani RB, Guarino A, Indrio F, Orel R, et al. Commercial probiotic products: A call for improved quality control. A Position Paper by the ESPGHAN Working Group for Probiotics and Prebiotics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017.
6. Hill C, Guarner F, Reid G, Gibson GR, Merenstein DJ, Pot B, et al. Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics consensus statement on the scope and appropriate use of the term probiotic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014;11(8):506-14.
7. European Food Standards Agency. Qualified Presumption of Safety (QPS) - [Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>].
8. Cinque B, La Torre C, Lombardi F, Palumbo P, Evtoski Z, Jr Santini S, et al. VSL#3 probiotic differently influences IEC-6 intestinal epithelial cell status and function. *J Cell Physiol*. 2017.
9. Cinque B, La Torre C, Lombardi F, Palumbo P, Van der Rest M, Cifone MG. Production Conditions Affect the In Vitro Anti-Tumoral Effects of a High Concentration Multi-Strain Probiotic Preparation. *PLoS One*. 2016;11(9):e0163216.
10. Trinchieri V, Laghi L, Vitali B, Parolin C, Giusti I, Capobianco D, et al. Efficacy and Safety of a Multistrain Probiotic Formulation Depends from Manufacturing. *Front Immunol*. 2017;8:1474.
11. d'Ettorre G, Rossi G, Scagnolari C, Andreotti M, Giustini N, Serafino S, et al. Probiotic supplementation promotes a reduction in T-cell activation, an increase in Th17 frequencies, and a recovery of intestinal epithelium integrity and mitochondrial morphology in ART-treated HIV-1-positive patients. *Immun Inflamm Dis*. 2017.
12. UK Government. Advisory Committee on Borderline Substances [Available from: <https://www.gov.uk/government/groups/advisory-committee-on-borderline-substances>].
13. Biagioli M, Cipriani S, Carino A, Distrutti E, Marchianò S, Fiorucci S. Variability in Industrial Production Affects Probiotics Activity: Identification of Batches of Probiotic VSL#3 That Increases Intestinal Permeability and Worsens Colitis in Rodents. *Gastroenterology*. 2017;152(5):S969.